



УДК 547.962 + 541.69

СИНТЕЗ И МЕТАЛЛСВЯЗЫВАЮЩИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ АНАЛОГОВ
АНТАМАНИДА*Уварова Н. Н., Халидулина Б. Х., Мирошников А. И.,
Иванов В. Т.**Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва*

Осуществлен синтез четырех новых аналогов циклического пептида антаманида, содержащих в своем составе *N*-метиламинокислоты, *D*-аминокислоты и оксикислоты. Кондуктометрическим методом определены константы устойчивости этих циклопептидов с Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Ba^{2+} . Показано, что замена группы NH в молекуле антаманида на NCH_3 приводит к потере Na^+/K^+ -избирательности. При обращении конфигурации двух аминокислотных остатков сохраняется способность к комплексообразованию, а при замене одной амидной связи на сложноэфирную происходит практически полная потеря комплексообразующих свойств.

Циклический пептид антаманид, выделенный Виландом и соотр. из липофильных компонентов ядовитого гриба *Amanita phalloides* и характеризующийся специфическим антитоксическим действием [1], обладает способностью связывать в растворах ионы щелочных и щелочноземельных металлов, проявляя при этом уникальную для природных комплексонов Na^+ , $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^+$ -избирательность [2]. Способность к комплексообразованию — необходимое условие для проявления антитоксической активности в ряду антаманида и его аналогов [3]. В ходе изучения связи между структурой и функцией в ряду пептидов-комплексонов была синтезирована серия новых аналогов антаманида, содержащих в своем составе *N*-метиламинокислоты, *D*-аминокислоты и оксикислоты (соединения (1) — (4) *:

- cyclo* (-Val-Pro-Pro-Ala-Phe-Phe-Pro-Pro-Phe-MePhe-)
[MePhe¹⁰] антаманид (1)
- cyclo* (-Val-Pro-Pro-Ala-*D*-Phe-Val-Pro-Pro-Ala-*D*-Phe-)
[*D*-Phe⁶, Val⁶, Ala⁹, *D*-Phe¹⁰] антаманид (2)
- cyclo* (-Val-Pro-Pro-Lac-Phe-Phe-Pro-Pro-Phe-Phe-)
[Lac⁴] антаманид (3)
- cyclo* (-Val-Pro-Pro-*D*-Lac-Phe-Phe-Pro-Pro-Phe-Phe-)
[*D*-Lac⁴] антаманид (4)

Выбор перечисленных аналогов в значительной мере основывался на стереохимических соображениях, учитывающих имеющиеся данные о пространственной структуре комплексов антаманида (см. раздел III. I. А. ж в монографии [3]).

При переходе от антаманида к аналогам (1) и (3) затрагиваются группы NH , не принимающие участия в образовании внутримолекулярных водородных связей в комплексах антаманида (соответственно замена групп NH на NCH_3 или O), что позволяло рассчитывать на сохранение способ-

* Все аминокислоты, кроме особо указанных, принадлежат *L*-ряду.

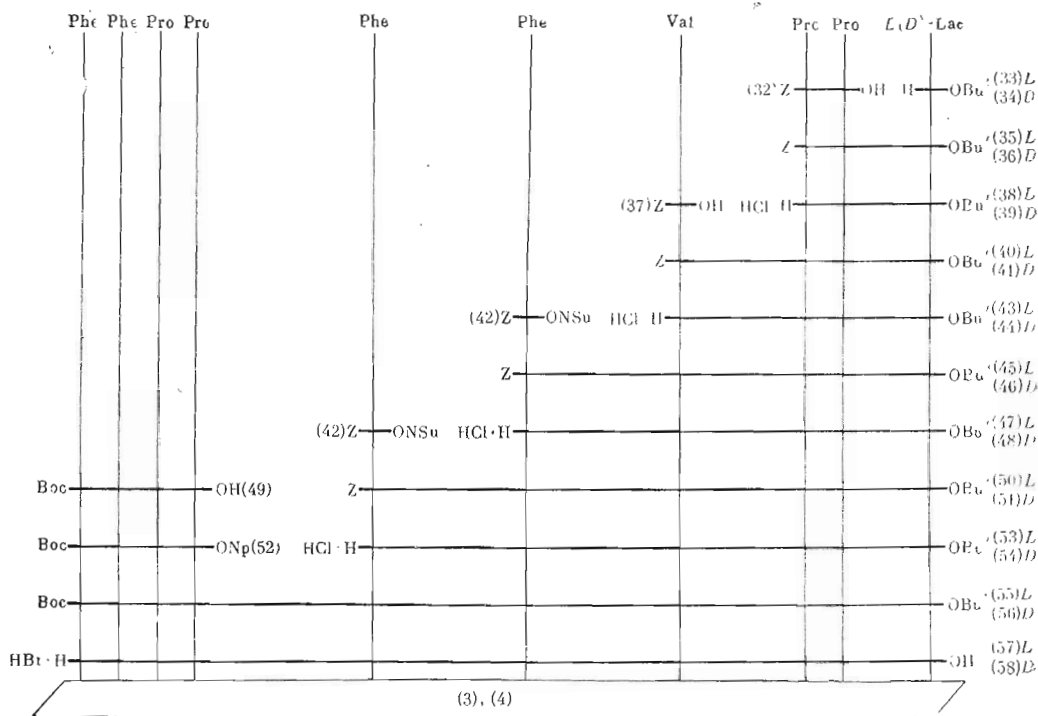
С х е м а 1

Phé или Ala	MePhe или D-Phe	Val Pro Pro	Ala	Phé или D-Phe	Phé или Val Pro Pro
	X-OH ⁽⁵⁾ (6)	OBzINO ₂ ⁽⁷⁾		Boc-OH ⁽⁵⁾ (8)	OBzINO ₂ ⁽⁷⁾ , (9)
	X-	OBzINO ₂ ⁽¹⁰⁾ (11)		Boc-	OBzINO ₂ ⁽¹¹⁾ , (12)
(18) Boc (13)	OH HBr·H	OBzINO ₂ ⁽¹⁴⁾ (15)	Boc-OH ⁽¹³⁾	HBr·H	OBzINO ₂ ⁽¹⁵⁾ , (16)
		OBzINO ₂ ⁽¹⁷⁾ (18)	Boc-		OBzINO ₂ ⁽¹⁸⁾ , (19)
		OH ⁽²⁰⁾ (21)	HBr·H		OBzINO ₂ ⁽²²⁾ , (23)
					OBzINO ₂ ⁽²⁴⁾ , (25)
					OH ⁽²⁶⁾ , (27)
					ONp ⁽²⁸⁾ , (29)
					ONp ⁽³⁰⁾ , (31)
CF ₃ COOH·H					ONp ⁽³⁰⁾ , (31)

(1), (2)

- (5) Boc-D-Phe; (6) Z-MePhe; (7) Val; (8) Phe; (9) Phe; (10) Z, MePhe; (11) Boc, D-Phe, Val; (12) Phe, Phe [8]; (14) MePhe; (15) D-Phe, Val; (16) Phe, Phe [8]; (17) Phe, MePhe; (18) Ala, D-Phe; (19) Ala, Phe [8]; (20) Phe, MePhe; (21) Ala, D-Phe; (22) Ala, Phe [8]; (23) Ala, D-Phe; (24) Phe, MePhe, Phe, Phe; (25) Ala, D-Phe, D-Phe, Val; (26) Phe, MePhe, Phe, Phe; (27) Ala, D-Phe, D-Phe, Val; (28) Phe, MePhe, Phe, Phe; (29) Ala, D-Phe, D-Phe, Val; (30) Phe, MePhe, Phe, Phe; (31) Ala, D-Phe, D-Phe, Val

Схема 2



ности к комплексообразованию при неизменной общей структуре комплекса. В аналогах же (2) и (4) изменены конфигурации остатков, что обычно более существенно сказывается на стереохимии и свойствах циклопептидов.

Получение циклопептидов (1) — (4) включает в себя синтез соответствующих линейных декапептидов и последующую их циклизацию в условиях высокого разбавления. Построение линейных пептидов проводилось обычными методами пептидной и депсипептидной химии, а схемы синтеза (1 и 2) выбирались таким образом, чтобы на всех стадиях активации подвергались бензилоксикарбонил- или *tert*-бутилоксикарбонил-аминокислоты или пептиды с C-концевыми остатками пролина, что значительно уменьшало опасность рацемизации. В этом отношении выполненные синтезы выгодно отличались от описанных ранее другими авторами синтезов антаманида и его аналогов, поскольку в последних на одной или нескольких стадиях активировались карбоксильные группы пептидов с C-концевыми остатками аланина [4] или фенилаланина [1, 5, 6].

Выбранная комбинация N- и C-защитных групп (N-бензилоксикарбонильная в сочетании с *n*-нитробензиловым и *tert*-бутиловыми эфирами и N-*tert*-бутилоксикарбонильная группа в сочетании с *n*-нитробензиловым эфиром) позволила проводить избирательное их удаление без затрагивания пептидных связей.

Дипептид (32) был получен методом *n*-нитрофениловых эфиров. Пентапептиды (17), (18), (19) получали ступенчатым наращиванием цепи с N-конца методом смешанных ангидридов с помощью изобутилового эфира хлоругольной кислоты. При синтезе пентадепсипептидов (45) и (46) и гексадепсипептидов (50) и (51) наряду с методом смешанных ангидридов использовали метод N-оксисукцинимидных эфиров.

Синтез линейных декапептидов (24) и (25) осуществлялся блочной конденсацией по пути 5 + 5, а в случае депсипептидных аналогов (55) и (56) — по пути 4 + 6.

Для получения циклопептидов (1) — (2) применяли метод *n*-нитрофениловых эфиров; циклизацию проводили в растворе диоксан — хлоро-

Физико-химические константы циклопептидов

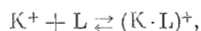
Соединение	Выход, %	M (масс-спектрометрически)	Т. пл., °C	[α] _D ²⁰⁻²⁵ (с, этанол)	Константа устойчивости в 96% этаноле, л/моль			
					Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Ba ²⁺
(1) [MePhe ¹⁰]-антаманид	21	1160	169—172	—176 (0,34)	3,1·10 ³	2,3·10 ³	3,5·10 ⁴	2,0·10 ⁴
(2) [D-Phe ⁵ , Val ⁶ , Ala ⁹ , D-Phe ¹⁰]антаманид	22	1022	157—159	—68,8 (0,3)	2,5·10 ³	3,3·10 ³	2,8·10 ⁴	3,3·10 ⁴
(3) [Lac ⁴]антаманид	12	1147	168—171	—125 (0,21)	50—100	~50	—	—
(4) [D-Lac ⁴]антаманид	11	1147	143—146	—125 (0,34)	< 50	< 50	—	—

форм, содержащем триэтиламин, при 50—55° и концентрации раствора ~6 мМ. В случае соединений (3), (4) использовали хлорангидридный метод, циклизацию проводили в смеси тетрагидрофурана и бензола при комнатной температуре и такой же концентрации, как при получении аналогов (1) и (2).

Очистку промежуточных соединений производили кристаллизацией, пересаживанием из различных растворителей, градиентной элюцией на силикагеле и нейтральной окиси алюминия, а также гель-фильтрацией на сефадексе LH-20. Выходы линейных пептидов достаточно высоки (в основном от 70 до 95%). Выделение конечных циклических пептидов включало в себя несколько последовательных операций: первоначальную гель-фильтрацию на сефадексе LH-20 для отделения полимерных продуктов циклизации, последующую колоночную хроматографию на силикагеле в различных системах и окончательную очистку кристаллизацией или пересаживанием.

Измерение констант устойчивости комплексов соединений (1) — (4) с некоторыми катионами щелочных и щелочноземельных металлов в 96% этиловом спирте (табл. 1) показало, что, как и ожидалось, при замене группы NH в молекуле антаманида группой NCH₃ (соединение (1)) сохраняется способность к комплексообразованию. Вместе с тем значительно возросла по сравнению с антаманидом устойчивость K⁺-комплекса, что привело к потере Na⁺/K⁺-избирательности.

Аналоги (1) и (4), полученные заменой одной амидной связи на сложноэфирную, оказались весьма слабыми комплексонами, что, вероятнее всего, связано с возросшей конформационной подвижностью лиганда и вызванного этим понижением энергии левой части системы



где K⁺ — катион, L — макроциклический лиганд, а (K·L)⁺ — комплексный катион.

Несколько неожиданным было сохранение высокой металлсвязывающей активности у аналога (2) с обращенной конфигурацией двух остатков. Причины этого явления будут обсуждены в последующем сообщении, посвященном анализу результатов спектрального исследования аналогов антаманида.

Экспериментальная часть

Индивидуальность полученных соединений контролировали ТСХ на окиси алюминия (акт. II ст.) и силикагеле (Eastman chromatogram sheet 6060 Silica Gel). Для всех соединений, приведенных в табл. 2, данные

Физико-химические константы линейных пептидов

Соединение	Т. пл., °С	$[\alpha]_D^{20-25^*}$, град (этанол)	B_f (система)**	Выход, %
(10) Z-MePhe-Val-Pro-Pro-OBzINO ₂	Аморфный	-163	0,35 (А)	92
(11) Boc-D-Phe-Val-Pro-Pro-OBzINO ₂	»	-98,2	0,34 (А)	90
(17) Boc-Phe-MePhe-Val-Pro-Pro-OBzINO ₂	»	-193,8	0,32 (А)	63
(18) Boc-Ala-D-Phe-Val-Pro-Pro-OBzINO ₂	»	-90,2	0,77 (В)	95
(20) Boc-Phe-MePhe-Val-Pro-Pro-OH	»	-110	0,75 (В)	93
(21) Boc-Ala-D-Phe-Val-Pro-Pro-OH	»	-83,4	0,65 (В)	95
(24) Boc-Phe-MePhe-Val-Pro-Pro-Ala-Phe-Phe-Pro-Pro-OBzINO ₂	»	-112,4	0,51 (Д)	75
(25) Boc-Ala-D-Phe-Val-Pro-Pro-Ala-D-Phe-Val-Pro-Pro-OBzINO ₂	»	-105,2	0,30 (Д)	80
(26) Boc-Phe-MePhe-Val-Pro-Pro-Ala-Phe-Phe-Pro-Pro-OH	»	-110,6	0,55 (В)	95
(27) Boc-Ala-D-Phe-Val-Pro-Pro-Ala-D-Phe-Val-Pro-Pro-OH	»	-110	0,46 (Д)	95
(32) Z-Pro-Pro-OH ***	189-192	-82,6 (с 2, ДМФА)	0,40 (Д)	70
(35) Z-Pro-Pro-Lac-OBu ^t	98-100	-121	0,70 (А)	69
(36) Z-Pro-Pro-D-Lac-OBu ^t	69-73	-70	0,64 (А)	69
(40) Z-Val-Pro-Pro-Lac-OBu ^t	Масло	-179,6	0,34 (Б)	75
(41) Z-Val-Pro-Pro-D-Lac-OBu ^t	»	-129,8	0,25 (Б)	75
(45) Z-Phe-Val-Pro-Pro-Lac-OBu ^t	Масло	-137,7	0,39 (А)	73
(46) Z-Phe-Val-Pro-Pro-D-Lac-OBu ^t	»	-82	0,33 (А)	73
(49) Boc-Phe-Phe-Pro-Pro-OH	Аморфный	-115,4	0,66 (В)	80
(50) Z-Phe-Phe-Val-Pro-Pro-Lac-OBu ^t	»	-125,8	0,65 (Г)	71
(51) Z-Phe-Phe-Val-Pro-Pro-D-Lac-OBu ^t	»	-78	0,60 (Г)	72
(55) Boc-Phe-Phe-Pro-Pro-Phe-Phe-Val-Pro-Pro-Lac-OBu ^t	»	-150	0,50 (Д)	50
(56) Boc-Phe-Phe-Pro-Pro-Phe-Phe-Val-Pro-Pro-D-Lac-OBu ^t	»	-120	0,50 (Д)	52

* Для соединений (10), (11), (24), (35), (36), (49) с 1, для остальных соединений с 0,5.

** А — бензол — этилацетат (1:1), Б — бензол — этилацетат (4:1), В — бензол — метанол (3:1), Г — бензол — этилацетат (1:2), Д — бензол — метанол (10:1).

*** Т. пл. 190—192°, $[\alpha]_D^{20}$ — 82,5 (с 2, ДМФА) [9].

элементного анализа отвечали вычисленному содержанию С, Н, N. Удельное вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer-141» при 20—25° в 96% этиловом спирте (с 0,5—1). При получении защищенных пептидов реакционную массу промывали водой, 10% раствором лимонной кислоты, насыщенным раствором NaHCO₃, водой и высушивали MgSO₄.

n-Нитробензиловый эфир *N*-бензилоксикарбонил-*N*-метилфенилаланил-валил-л-пролил-пролина (10). К раствору 15,7 г (0,05 моль) *N*-бензилоксикарбонил-*N*-метилфенилаланина (6) [10] в 150 мл абс. тетрагидрофурана при —15° добавляли 7 мл триэтиламина и 6,8 мл (0,05 моль) изобутилового эфира хлоругольной кислоты. Через 20 мин при —10° к реакционной массе прибавляли 24,1 г (0,05 моль) хлоргидрата трипептида (7) [7]. Смесь перемешивали 1 ч при температуре от 0 до —5° и 15 ч при 20°, упаривали, остаток растворяли в 300 мл этилацетата. После промывания, высушивания и упаривания в вакууме получено 34,5 г хроматографически чистого аморфного порошка.

n-Нитробензиловый эфир трет-бутилоксикарбонил-*D*-фенилаланил-валил-пролил-пролина (11). Вещество получали в условиях предыдущего опыта из 13,3 г (0,05 моль) трет-бутилоксикарбонил-*D*-фенилаланина (5)

и 24,1 г (0,05 моль) хлоргидрата трипептида (7) [7]. Получено 31,8 г хроматографически однородного порошка.

n-Нитробензиловый эфир трет-бутилоксикарбонилфенилаланил-*N*-метилфенилаланил-валил-пролил-пролина (17). 27 г (0,036 моль) тетрапептида (10) растворяли в 180 мл 35 % НВг в ледяной уксусной кислоте. Через 1,5 ч упаривали несколько раз с бензолом, остаток растворяли в абс. тетрагидрофуране и выливали в сухой эфир. Осадок отфильтровывали, сушили в вакуум-эксикаторе над КОН.

20,6 г (0,03 моль) полученного бромгидрата (14) растворяли при 0° в 180 мл сухого хлористого метилена, содержащего 4,2 мл (0,03 моль) триэтиламина. К раствору добавляли 7,95 г (0,03 моль) трет-бутилоксикарбонилфенилаланина (8) и 6,3 г (0,033 моль) дициклогексилкарбодимида. Реакционную массу перемешивали 2 ч при 0° и 72 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. После колоночной хроматографии на окиси алюминия в градиенте системы бензол — этилацетат получено 16,1 г аморфного порошка.

n-Нитробензиловый эфир трет-бутилоксикарбонил-*D*-фенилаланил-валил-пролил-пролина (18). 20,8 г (0,03 моль) тетрапептида (11) растворяли в 180 мл 35 % НВг в ледяной уксусной кислоте. Через 0,5 ч несколько раз упаривали с бензолом. К остатку добавляли сухой эфир, осадок бромгидрата (15) отфильтровывали, высушивали в вакууме над КОН и вводили в реакцию с 5,7 г (0,03 моль) трет-бутилоксикарбонилаланина (13) аналогично описанному для пептида (10). Выход хроматографически однородного продукта 21,7 г.

n-Нитробензиловый эфир трет-бутилоксикарбонилфенилаланил-*N*-метилфенилаланил-валил-пролил-пролил-аланил-фенилаланил-фенилаланил-пролил-пролина (24). 10,2 г (0,012 моль) пептида (17) растворяли в метаноле и гидрировали над палладиевым катализатором. По окончании гидрирования катализатор отфильтровывали, метанол упаривали и остаток хроматографировали на сефадексе LH-20. 7,19 г (0,01 моль) полученной кислоты (20) вводили в реакцию с 7,94 г (0,01 моль) бромгидрата пентапептида (22) [8] в условиях опыта (10). После хроматографии на LH-20 выделили 10,6 г декапептида (24) в виде аморфного порошка.

n-Нитробензиловый эфир трет-бутилоксикарбонилаланил-*D*-фенилаланил-валил-пролил-пролил-аланил-*D*-фенилаланил-валил-пролил-пролина (25). Синтезировали аналогично предыдущему из 6,28 г (0,01 моль) кислоты (21), полученной гидрированием пентапептида (18) в метаноле над палладиевым катализатором, и 7,44 г (0,01 моль) бромгидрата пентапептида (23), выделенного из пентапептида (18) обработкой НВг в ледяной уксусной кислоте подобно тому, как это описано для соединения (17). Выделили 10,2 г аморфного порошка.

Цикло-валил-пролил-пролил-аланил-фенилаланил-фенилаланил-пролил-пролил-фенилаланил-*N*-метилфенилаланил — [MePhe¹⁰]антаманил (1). К раствору 2,56 г (0,002 моль) трет-бутилоксикарбонилдекакислоты (26), полученной гидрированием соединения (24) над палладиевым катализатором и последующим выделением на LH-20, в 20 мл сухого пиридина и 40 мл этилацетата добавляли 3,24 г (0,01 моль) бис(*n*-нитрофенил)сульфита. Через 48 ч (20°) растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в метаноле и хроматографировали на сефадексе LH-20. Полученный *n*-нитрофениловый эфир (28) растворяли в 20 мл безводной трифторуксусной кислоты. Спустя 2 ч упаривали при 35°, к остатку добавляли 200 мл абс. эфира, трифторацетат (30) отфильтровывали и высушивали над КОН в вакууме, затем растворяли в 300 мл абс. диоксана и в течение 4 ч при 53° добавляли по каплям к 1000 мл абс. хлороформа, содержащего 0,7 мл (0,05 моль) триэтиламина. Через 48 ч (50—55°) раствор упаривали досуха, остаток хроматографировали на сефадексе LH-20 в метаноле. Фракции, полученные после этого, хроматографировали на колонках с силикагелем в системах хлороформ — диоксан и хлороформ — метанол. После кри-

таллизации из водного ацетона выход циклопептида составил 0,49 г (21%), считая на кислоту (26).

Цикло-валил-пролил-пролил-аланил-D-фенилаланил-валил-пролил-пролил-аланил-D-фенилаланил — [*D-Phe*⁵, *Val*⁶, *Ala*⁹, *D-Phe*¹⁰]антамид (2) получили в условиях предыдущего опыта, исходя из 2,28 г (0,002 моль) *трет*-бутилоксикарбонилдекакислоты (27). Циклопептид выделен в виде аморфного порошка высаживанием из этилацетата петролейным эфиром с выходом 0,452 г (22%), считая на кислоту (27).

Бензилоксикарбонилпролилпролин (32). 21 г (0,245 моль) бикарбоната натрия растворяли в небольшом количестве воды и добавляли 22,6 г (0,196 моль) пролина. Затем добавляли раствор 60 г (0,163 моль) *n*-нитрофенилового эфира бензилоксикарбонилпролина [11] в 400 мл диоксана. По окончании реакции (полное растворение реагирующих компонентов) диоксан упаривали, раствор дважды экстрагировали эфиром. Водный слой подкисляли лимонной кислотой и экстрагировали этилацетатом. После высушивания $MgSO_4$, упаривания и кристаллизации из абс. спирта получено 43 г дипептида (32).

Трет-бутиловый эфир бензилоксикарбонилпролил-пролил-молочной кислоты (35). К раствору 43 г (0,118 моль) соединения (32) в 150 мл абс. пиридина при 0° добавляли 12,6 мл (0,099 моль) бензолсульфохлорида. Через 30 мин при 0° прибавляли раствор 14,4 г (0,099 моль) *трет*-бутилового эфира молочной кислоты (43) в абс. пиридине. Смесь перемешивали 2 ч при 0°, выливали в воду, экстрагировали эфиром. После промывания эфирного раствора его высушивали и упаривали. Остаток кристаллизовали из смеси эфир — петролейный эфир. Получено 39,4 г соединения (35). Аналогично, исходя из соединений (32) и (34), получен трипептид (36).

Трет-бутиловый эфир бензилоксикарбонилвалил-пролил-пролил-молочной кислоты (40). Соединение синтезировали, как описано для пептида (10), из 8,9 г (0,035 моль) бензилоксикарбонилвалина (37) и 14 г (0,035 моль) хлоргидрата (38), полученного гидрированием 17 г (0,036 моль) тридесипептида (35) в метаноле над 1 г палладиевого катализатора в присутствии 1 экв. HCl . После хроматографирования на нейтральной окиси алюминия в градиенте системы бензол — этилацетат получено 3,15 г тетрапептида (40). Аналогично из бензилоксикарбонилвалина (37) и хлоргидрата (39) синтезировали соединение (41).

Трет-бутиловый эфир бензилоксикарбонилфенилаланил-валил-пролил-пролил-молочной кислоты (45). К раствору 3,52 г (0,089 моль) *N*-оксисукцинимидного эфира бензилоксикарбонилфенилаланина (42) в 30 мл абс. диоксана добавляли при перемешивании 1,25 мл (0,089 моль) триэтиламина и 4,3 г (0,089 моль) хлоргидрата тетрадесипептида (43), полученного гидрированием 5,3 г (0,011 моль) соединения (40) над палладиевым катализатором в присутствии 1 экв. HCl . После перемешивания в течение 70 ч диоксан упаривали, остаток растворяли в 100 мл этилацетата и промывали обычным образом. После упаривания растворителя выделено 4,91 г соединения (45). В тех же условиях получен депсипептид (46) из *N*-оксисукцинимидного эфира бензилоксикарбонилфенилаланина (42) и хлоргидрата (44).

Трет-бутиловый эфир бензилоксикарбонилфенилаланил-фенилаланил-валил-пролил-пролил-пролил-молочной кислоты (50). Получали в условиях предыдущего опыта, исходя из 2,45 г (0,006 моль) *N*-оксисукцинимидного эфира бензилоксикарбонилфенилаланина (42) и 4,1 г (0,006 моль) хлоргидрата пентапептида (47), полученного гидрированием 4,8 г (0,006 моль) соединения (45) подобно тому, как описано в предыдущем опыте. Получено 4 г гексапептида (50). Аналогичным способом получен гексапептид (51) из соединений (42) и (48).

Трет-бутилоксикарбонилфенилаланил-фенилаланил-пролил-пролин (49). 10 г (0,013 моль) *n*-нитробензильного эфира *трет*-бутилоксикарбонилфенилаланил-фенилаланил-пролил-пролина [7] гидрировали в 100 мл абс.

метанола над 1 г палладиевого катализатора. По окончании гидрирования (контроль ТСХ) катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали. После переосаждения из метанола эфиром получено 6,53 г кислоты (49).

n-Нитрофениловый эфир трет-бутилоксикарбонилфенилаланил-фенилаланил-пролил-пролина (52). 3 г (0,0049 моль) кислоты (49) растворяли в 20 мл абс. пиридина, охлаждали до 0°, добавляли 4,85 г (0,015 моль) бис(*n*-нитрофенил)сульфита и оставляли при комнатной температуре на 24 ч. После упаривания пиридина остаток растворяли в этилацетате и многократно промывали 20% раствором NaHCO₃. После высушивания и упаривания получили 2,8 г соединения (52).

Трет-бутиловый эфир трет-бутилоксикарбонилфенилаланил-фенилаланил-пролил-пролил-фенилаланил-фенилаланил-валил-пролил-пролил-молочной кислоты (55). К раствору 3,8 г (0,052 моль) соединения (52) в 20 мл сухого пиридина добавляли 3,5 г (0,0043 моль) хлоргидрата (53), полученного гидрированием 4 г (0,0044 моль) гексадеципептида (50) в метаноле над палладиевым катализатором в присутствии 1 экв. HCl. Реакционную массу оставляли на 24 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали, остаток растворяли в этилацетате и после промывания хроматографировали в метаноле на сефадексе LH-20. Метанольный экстракт, содержащий декадеципептид, упаривали и получили 3,5 г хроматографически однородного вещества (55). Аналогично из пептидов (52) и (54) получали соединения (56).

Цикло-валил-пролил-пролил-лактил-фенилаланил-фенилаланил-пролил-пролил-фенилаланил-фенилаланил — [Lac⁴]антамид (5). 1 г пептида (55) растворяли в 10 мл HBr/AsOH, выдерживали 55 мин, упаривали несколько раз с абс. бензолом, остаток высаживали абс. эфиром. Полученный бромгидрат кислоты (57) растворяли в 6 мл свежеперегнанного тионилхлорида, выдерживали 55 мин при комнатной температуре, упаривали при 30° с абс. бензолом, высушивали в вакууме масляного насоса, затем растворяли в абс. тетрагидрофуране и добавляли по каплям одновременно с 10 мл триэтиламина, разбавленного абс. тетрагидрофураном, в бензол. После 48 ч растворитель упаривали, остаток хроматографировали на сефадексе LH-20 в метаноле. Окончательную очистку производили колоночной хроматографией на силикагеле в градиенте системы хлороформ — диоксан. Выделено 102 мг аналога (3). Подобным образом получали аналог (4).

Авторы выражают благодарность руководителю настоящей работы акад. Ю. А. Овчинникову за участие в обсуждении результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wieland Th., Lüben G., Ottenheim H., Faesel J., de Vries J. X., Konz W., Prox A., Schmidt J. (1968) *Angew. Chem.*, **80**, 209—213.
2. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т. (1976) *Ж. Всес. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева*, **XXI**, 615—625.
3. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. (1974) *Мембрано-активные комплексоны*, «Наука», М.
4. König W., Geiger R. (1969) *Ann.*, **727**, 125—129.
5. Wieland Th., Faesel J., Konz W. (1969) *Ann.*, **722**, 197—209.
6. Wieland Th., Faesel J., Konz W. (1968) *Proc. 9th European Peptide Symposium* (Bricas E., ed.), pp. 243—246, North-Holland Publishing Company, Amsterdam.
7. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Мирошников А. И., Халилулина К. Х., Уварова Н. Н. (1971) *Химия природы. соедин.*, **3**, 469—474.
8. Мирошников А. И., Халилулина К. Х., Уварова Н. Н., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. (1973) *Химия природн. соедин.*, 214—220.
9. Vogler K., Lanz P., Lergier W. (1962) *Helv. chim. acta*, **45**, 561—568.
10. Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T., Mikhaleva I. I. (1971) *Tetrahedron Lett.*, **2**, 159—162.
11. Bodansky M., du Vigneaud V. (1959) *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 5688—5691.

Поступила в редакцию
15.XI.1977

SYNTHESIS AND METAL-BINDING PROPERTIES
OF NEW ANTAMANIDE ANALOGS

UVAROVA N. N., KHALILULINA K. Kh., MIROSHNIKOV A. I.,
IVANOV V. T.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

Four new antamanide analogs containing N-methyl, *D*-amino, and hydroxy acid residues have been synthesized. The stability constants for complexes of these cyclo-peptides with Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Ba^{2+} were determined by conductometric method. The replacement of NH by NCH_3 group was shown to result in the loss of Na^+/K^+ selectivity. The complexation ability was preserved upon reversal of configuration in two amino acid residues and completely abolished by introducing one ester in place of amide bond.
